

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫申請書

一、基本資料	申請編號	請 貼 條 碼			
計畫類別 (單選)	<input type="checkbox"/> 一般型計畫 <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 新進人員補助計畫</span> <input type="checkbox"/> 其它_____				
研究型別	<input type="checkbox"/> 個別型計畫 <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> 整合型計畫</span>				
計畫歸屬	<input type="checkbox"/> 自然處 <input type="checkbox"/> 工程處 <input type="checkbox"/> 生物處 <input type="checkbox"/> 人文處 <input type="checkbox"/> 科教處 <input type="checkbox"/> 永續會				
申請機關	台北醫學院 萬芳醫院		申請系所 (單位)	醫學系 心臟科	
本計畫主持人姓名	陳保羅	職稱	副教授	身分證號碼	F124330958
本計畫名稱	中文				
	英文				
整合型總計畫名稱					
整合型總計畫主持人		身分證號碼			
全程執行期限	自民國 89 年 8 月 1 日起至民國 90 年 7 月 31 日				
研究學門(請參考本申請書所附之學門專長代碼表填寫)	代		碼名稱(如為其他類,請自行填寫學門)		
	BS		心胸內科		
研究性質	<input type="checkbox"/> 基礎研究 <input type="checkbox"/> 應用研究 <input type="checkbox"/> 技術發展				
本次申請主持國科會各類研究計畫共 <u>1</u> 件。 本件在本次所申請之計畫中優先順序(不得重複)為第 <u>1</u> (共同主持之計畫不予計入)					
本計畫是否為國際合作計畫 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是,請加填國際合作研究計畫資料表 I001~I003					
計畫連絡人	姓名: <u>陳保羅</u> 電話:(公) <u>29307930-2817.2816</u>				
通訊地址	台北市文山區興隆路三段 111 號				
傳真號碼	29334920	E-MALL	chanpaul@wanfang.gov.tw		

表 C001

共 頁 第 頁

計畫申請人(主持人)簽章: \_\_\_\_\_ 日期: 2000/1/12

## 二、申請補助經費

1. 請將本計畫申請書之第七項(表 C007)、第九項(表 C009)、第十項(表 C010)、及第十二項(表 C012)所列費用個別加總後，分別填入「研究人力費」、「研究設備費」、「赴國外或大陸地區差旅費」及「其他研究有關費用」欄內。
2. 「出席國際學術會議費用」請將第十一頁(表 C011)之預估費用填入。
3. 「管理費」為申請機關配合執行此計畫所需負擔之費用，請按第 1、2 兩項費用總和之 6% 計算後直接填入此欄。
4. 「國際合作研究計畫差旅費」指若有申請國際合作研究計畫差旅費者，請將資料表 I003 之「共計」欄金額填入。
5. 「貴重儀器使用中心使用額度」為將本計畫申請書之第十三項(表 C013)所列額度加總填入。
6. 請依各年度申請博士後研究之名額填入下表。

執行年次 補助項目	第一年(____年__月~ ____年__月)	第二年(____年__月~ ____年__月)	第三年(____年__月~ ____年__月)	第四年(____年__月~ ____年__月)	第五年(____年__月~ ____年__月)
研究人力費					
研究設備費					
赴國外或大陸地區差旅費					
出席國際學術會議費用					
其他研究有關費用					
管理費					
小計					
國際合作研究計畫差旅費					
總計					
貴重儀器中心使用額度					
博士後研究	共_____名	共_____名	共_____名	共_____名	共_____名
博士班研究生獎助金	共_0_名	共_____名	共_____名	共_____名	共_____名
申請機關或其他單位提供之配合項目					
配合單位名稱	配合補助項目	配合補助金額	配合年次		
配合單位系所主任或機關首長會簽：_____ 日期：_____					

三、共同主持人資料

共同主持人 姓名	身份 證碼	服務機關係所	職稱
蔡勝國  謝敏雄	F100105828  R121174733	台灣大學醫學院 附設醫院 台北醫學院 萬芳醫院	教授  主治醫師

四、整合型研究計畫項目:總計畫及子計畫之主持人均需填寫此表。

計畫項目	主持人	服務單位系所	職稱	計畫名稱	申請經費
總計畫					
子計畫一					
子計畫二					
子計畫三					
子計畫四					
子計畫五					
子計畫六					
子計畫七					
子計畫八					
子計畫九					
子計畫十					
子計畫十一					
子計畫十二					
子計畫十三					
子計畫十四					

五、主要研究人力：分為「主持人」、「共同主持人」、「協同研究人員」及「博士後研究」等類別；「博士後研究」請加填表 C006。

類 別	姓 名	工 作 月 數	在本研究計畫內擔任之具體工作性質、項目及範圍
主持人	陳保羅	12	研究及策劃本項計畫之執行並督導進度之完成，報告之撰寫
協同研究人員	蔡勝國	12	策劃本項計畫之執行並協助進度之完成
協同研究人員	謝敏雄	12	策劃本項計畫之執行並協助進度之完成
助理人員	待聘	12	協助實驗之執行並執行行政及報帳手續

主持人、共同主持人、協同研究人員近三年內曾參與之專題研究計畫。

姓 名	計 畫 名 稱 (本會補助者請註明編號)	計畫內擔任工作	起 迄 年 月	補 助 機 構
陳保羅	新一代鈣離子拮抗劑 Mibefradil 對高血壓病人 SOD 的影響	主持人	86.8 至 87.6	瑞士羅氏藥廠
陳保羅	血管張力激素第二型受體拮抗劑在雄性大白鼠性功能的影響	主持人	86.6 至 86.12	美商默沙東藥廠
陳保羅	合併兩種降高血壓藥物在老年高血壓病患的效果及安全性	協同研究人員	84.7 至 85.6	香港中文大學醫學院
陳保羅	新的降血壓藥物 Losartan 的降壓效果及安全性	協同研究人員	同上	香港中文大學醫學院
陳保羅	降膽固醇藥物 Simvastatin 對老年人高膽固醇症的效果及安全性	協同研究人員	同上	香港中文大學醫學院
陳保羅	過氧化物消除酵素(SOD)在高血壓形成過程所扮演角色之研究	主持人	87.8 至 88.7	國科會
陳保羅	規則運動訓練計畫對高血壓患者血壓控制及身心功能改善情況之探討	共同主持人	同上	國科會
陳保羅	兒茶素的抗氧化及心肌保護作用	主持人	88.8 至 89.7	國科會
陳保羅	運動訓練對白袍高血壓患者離病因子血壓控制成效之探討	共同主持人	88.8 月至 89.7	國科會

六、 博士後研究：

請分年述明博士後研究參與本研究計劃之：

1. 目的及必備之專長。
2. 研究項目等。
3. 工作份量及其對該計畫之影響程度。
4. 工作積效評估準則。
5. 若已有人選者，請務必於表內填註人選姓名，將其個人資料表併同本計畫書送本會。

博士後研究人選姓名： \_\_\_\_\_

七、研究人力費：

1. 類別/級別欄請依專任(含碩士、學士、三專、五(二)專及高中職)、兼任助理(含博士生、碩士生、大專學生、講師及助教)及臨時工等填寫。
2. 博士班研究生獎助金、碩士班研究生及大專學生研究助學金自 90 年 8 月 1 日起改按獎助單元申請，每單元為新台幣 2,000 元。博士班每名每月至多申請 14 個獎助單元，碩士生每名每月至多申請 4 個獎助單元，大專生每名每月至多申請 2 個獎助單元。
3. 擔任本會補助研究計畫之專任助理，其敘薪年資最高以三年為限(依立法院預算審議決議辦理)。
4. 請分年列述。

(一) 專任助理、講師及助教級兼任助理、臨時工資						
類別 / 級別	人數	姓名	工作月數	月支酬金	小計	在本研究計畫內擔任之具體工作性質、項目及範圍
五專及專任助理第一年		待聘	12	21,800	294,300	協助實驗進行、動物管理及行政業務
碩士班研究助學金		待聘	12	5,000	60,000	協助實驗之執行及動物管理
合計(一)						
(二) 博士班研究生、碩士班研究生及大專學生兼任助理						
級別	人數(1)	每人全年獎助單元數(2)	小計(3) = \$ 2,000×(1)×(2)		在本研究計畫內擔任之具體工作性質、項目及範圍	
合計(二)						
總計(三) = 合計(一) + 合計(二)						

八、專任助理人員學經歷說明

姓名		待聘				待聘																
出生年月日		年	月	日	性別	( )男 ( )女		年	月	日	性別	( )男 ( )女										
級別		( )高中職 ( )五二專 ( )三專 ( )學士 ( )碩士				( )高中職 ( )五二專 ( )三專 ( )學士 ( )碩士																
聘僱期間		自	89	年	08	月	01	日	自	89	年	08	月	01	日	至	90	年	07	月	31	日
月支酬金																						
專任助理	最高學歷	學校系(所)				學校系(所)																
	修業期間	年	月至	年	月	年	月至	年	月													
曾擔任之研究計畫 (申請專任助理者請填寫)	名稱	1.				1.																
	編號																					
	任期	自	年	月至	年	月	自	年	月至	年	月											
	名稱	2.				2.																
	編號																					
	任期	自	年	月至	年	月	自	年	月至	年	月											
	名稱	3.				3.																
	編號																					
	任期	自	年	月至	年	月	自	年	月至	年	月											
	名稱	4.				4.																
	編號																					
	任期	自	年	月至	年	月	自	年	月至	年	月											





九、研究設備(續)

- 1.凡執行本計畫所購買之儀器設備費,單價在六十萬元(元)以上者,應填寫此表。
- 2.請詳述本設備之規格與功能(諸如靈敏度、精確度.....等),其他重要特性與重要附件,以及申購本設備對計畫執行之必要性,超過一件以上者,請影印此表格填寫。
- 3.本設備若獲補助,主持人應負維護保護之責,並且在不妨礙個人研究計畫或研究群計畫之工作下,同意提供他人共同使用,避開設備閒置。
- 4.請分年列述。

--

十二、其他研究有關費用：

1. 凡與本研究計畫之執行直接有關之費用如消耗性器材及藥品費、電腦使用費、問卷調查費、郵電費、國內差旅費、印刷費、資料檢索費、論文發表費(限國科會補助計畫之成果)、意外險之保險費等，均可填入本表內。
2. 說明欄請就該項目之規格、用途等相關資料詳細填寫，以利審查。
3. 若申請單位有配合款，請於備註欄註明。
4. 請分年列述。

金額單位：新台幣元

項 目 名 稱	說 明	單 位	數 量	單 價	金 額	備 註
消耗性器材及藥品費 (實驗用藥)	標準品檢測用	組	10	10,000	100,000	HMG-CoA reductase 活性檢測用
	西方點墨用抗體	組	5	9,000	45,000	檢測 HMG-CoA reductase 之抗體
	細胞培養		20	10,000	200,000	活性
	細胞純化試液	組	20	5,000	100,000	活性
消耗性器具	塑膠器具	組	1	20,000	20,000	
	玻璃器具	套	1	10,000	10,000	
其他耗材	電泳裝置、記錄紙及其他基本耗材	組	2	20,000	40,000	
郵電費	與國科會及國外機構通訊		1	10,000	10,000	
效果觀察屏	X 光片夾	盒	10	10,000	100,000	
文具紙張費	撰寫論文及實驗記錄		1	10,000	10,000	
光學材料費	製作論文的圖片及發表幻燈片		1			
共				計	635,000	

十五、計畫中文摘要：請於五百字內就本計畫要點作一概述，並依本計畫性質自訂關鍵詞。

關鍵詞：冠心病，中藥，降血脂藥，膽固醇，單寧，HMG-CoA reductase

冠狀動脈心臟病(CAD)仍是西方工業先進國家最主要的死亡原因。而高膽固醇是 CAD 的重要危險因子。近年來，以降膽固醇藥(statin)來治療有 CAD 或無 CAD 的病人，皆證實可降低 CAD 的死亡率。故降膽固醇藥的研發仍是西方醫藥大國的主要目標之一。近年來，西方及日本流行病學研究發現使用茶及蔬菜水果多的人口 CAD 及中風發生率較低，原因是上述物品含有多酚類(polyphenolic)化合物，其中一大類便是單寧(Tannin)，Tannin 是著名的天然抗氧化物質(antioxidant)，如兒茶素(catechin)在不同實驗皆證實可預防低密度膽固醇(LDL)的氧化，也有抗癌效果。本計劃是利用各種不同中草藥，在實驗室中分離各種 Tannin 來和培養非洲綠猴腎臟細胞(African green monkey Vero cells)作用，此種細胞可用作藥物對 HMG-CoA Reductase 活性抑制的實驗。DL-mevalonate 為合成膽固醇的重要基質(substrate)，加入 mevalonate 1mM 至 Vero cells 培養液會使其增長。利用 HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin 作正對照組，因其可抑制膽固醇合成而使 Vero cells 停止增長。再以不同種類，不同濃度的 Tannin，觀察其對 Vero cell 抑制的效果。另外，以降膽固醇藥 HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin 作正對照組後，再以西方點墨法(Western blot)來測量 HMG-CoA reductase 的蛋白質含量。若能找出對此酵素抑制最強的 Tannin，可發展為降膽固醇藥物。

十六、計畫英文摘要：請於五百字內就本計畫要點作一概述，並依本計畫性質自訂關鍵詞。

Keywords : CAD, Herb drugs, Hyperlipidemia, Tannin, HMG-CoA reductase

Coronary artery disease is still the major cause of death in industrialised countries. Multiple primary or secondary interventional trials to lowering serum cholesterol in human resulted in significant reduction of coronary events and death, one of the major reason attributes to developing of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor such as pravastatin. Developing new inhibitors of cholesterol synthesis is still common in pharmaceutical industry. Tannin is a large group of natural polyphenolic compound possessing antioxidant effect. The methods for analysis of specific inhibitors of mevalonate biosynthesis have already well-established by using Vero cells, a cell line obtained from kidneys of African green monkey. Tannin derivatives isolated from different traditional Chinese herbs were dissolved in DMSO and incubated with Vero cells with or without the addition of 1 mM mevalonate or 5 mM sodium acetate for 24 h in order to observe cell growth. Pravastatin, a specific HMG-CoA reductase inhibitor, was used as positive control which could inhibit Vero cells growth effectively and cell growth inhibition was reversible after adding 1 mM mevalonate. More than 50 tannin derivatives will be used for this study. And observe whether some isolated tannin derivatives from traditional herbs were effective HMG-CoA reductase inhibitors which might be developed into new hypocholesterolemic agents.

## 十七、研究計畫之背景及目的：

請詳述本研究計畫之背景、目的、重要性以及國內外有關本計畫之研究情況，重要參考文獻等。本計畫如為整合型計畫之子計畫，請就以上各點分別述明與其他子計畫之相關性。

### 【研究計劃之背景】

許多主要流行病學研究顯示冠心症(CAD)死亡的主要危險因子和膽固醇的血中濃度有關[1]。在 Multiple Risk Factor Intervention 研究中發現膽固醇超過百分之二十比率(181 mg/dl)時冠心症的危險性會進行。在超過百分之八十五比率時，危險性則是 3.8 倍。因此嘗試降低血中膽固醇濃度變成治療 CAD 主流之一。這些藥物主要降低血中 LDL-C [2-4]。許多血管攝影的研究顯示降低 LDL-C 可以降低冠狀動脈硬化的程度[5]。

在先前的中藥研究中，中藥抽取出來的 Tannin(單寧)是屬於多酚類化合物(Polyphenolic compounds)，已知它具有抗氧化的作用，其多酚類物質在臨床的流行病學研究發現具有減少冠心病及中風的可能性[6-10]。

### 【目的】

在過去數年來，申請人自中草藥「三七(Sanchi, Panax pseudoginseng)」分離的三酸甘油酯，名為三亞麻油酸(trilinolein)，在一系列的實驗中顯示抗氧化作用及心肌保護效果優良[11-15]。

利用傳統中草藥純化單一化合物(purified isolated compound)在本實驗室已有良好基礎。此研究計劃目的是利用各類結構不同的 Tannin 來研究此類化合物，對 HMG-CoA reductase 在 Vero cells 的抑制強度，以找出最有效的成份發展成降膽固醇藥。

### 【重要性】

申請人從事藥理研究及教學多年，深知開發一安全有效的新藥的困難。以平均開發一新藥約花費 12 年及 3 億美元的情況，國內製藥工業實難有此規模。但若能從傳統中草藥探求有效成份來作研究，則不失為有效或省事辦法。

十七、研究計畫之背景及目的：

請詳述本研究計畫之背景、目的、重要性以及國內外有關本計畫之研究情況，重要參考文獻等。本計畫如為整合型計畫之子計畫，請就以上各點分別述明與其他子計畫之相關性。

**【國內外研究情況】**

國內有關類似研究尚不普及，國內則已有先例，但利用分子生物學方法來測量藥物對酵素作用則還未有類似研究。

## 十八、研究方法、進行步驟及執行進度：

請分年列述：

1. 本計畫採用之方法與原因。
2. 預計可能遭遇之困難及解決途徑。
3. 重要儀器之配合使用情形。
4. 如為整合計畫，請就以上各點分別說明與其他子計畫之相關性。
5. 如為須赴國外或大陸地區研究，請詳述其必要性以及預期成果等。

先用 Pravastatin、DL-3,5-二羥基-3-甲基戊酸(DL-Mevalonate) 對 Vero cells 生長的影響以建立測試系統。由實驗結果可知，Pravastatin(1-10  $\mu$ M)具有強烈抑制細胞的生長，而對照組中額外加入的 1mM Mevalonate 卻可使 Pravastatin 失去抑制作用，間接顯示 Pravastatin 抑制 Vero cells 中 Mevalonate 的生合成作用(de novo synthesis)，接著在給予中藥提煉出來的 Tannin，施行相同實驗，來測試其對 HMG-CoA reductase 抑制的效果。若本研究證實 Tannin 的效果，將提供中藥臨床應用的科學根據，為中藥的臨床使得開闢新的途徑。

本實驗用藥 Tannin，是取自台北醫學院藥學系徐鳳麟教授實驗室。HMG-CoA，DL-mevalonate 則取自 Sigma 藥廠。Pravastatin 則購自 Sankyo Company。所有的 Tannin 則溶解入 100% DMSO。細胞培養皿則含 1% DMSO。在培養 24 小時後，細胞成長，形狀則由光學顯微鏡檢視。1mM mevalonate 或 5 mM 的 sodium acetate 也加入培養皿來觀察細胞成長，實驗室對照組則使用不同濃度的 Pravastatin。

### Vero 細胞

Vero 細胞是一種非洲綠猴腎臟細胞。它的培養方法已經相當確定可取自成功大學藥理所鄭瑞棠教授實驗室，各種不同濃度的單寧加入這些細胞，並加入 1 mM mevalonate 及 5 mM 的 sodium acetate。Vero 細胞在 humidified incubator 5%CO<sub>2</sub>，37 培養 24 小時。

### 測量細胞成長

測量細胞成長的方法與 Armstrong 相同。每組培養皿以 100  $\mu$ l PBS，不含 Ca<sup>++</sup>，Mg<sup>++</sup>清洗兩次，再以 50  $\mu$ l 的 Staining solution 培養 20 分鐘。然後將之



取出並以清水沖洗。最後的物質以 microplate photometer 測定。

#### 可能遭遇的困難及解決途徑

本計畫所引用技術及內容皆為申請人曾進行的工作，實驗技術方法似乎並無任何困難之處，只是細胞培養的技術需熟練的人才能精準的完成。西方點墨法測量 HMG Co-A Reductase 蛋白質則為新構思實驗，但以申請人過去的基礎(對 SOD 的測量)，應可克服。只是，購買這些抗體需要較高的費用，望請 經費方面能夠給予支持。

十九、預期完成之工作項目及具體成果：

請分年列述

1. 執行期限內預期完成之工作項目。
2. 對於學術研究、國家發展及其他應用方面預期之貢獻。
3. 對於參與之工作人員，預期可獲之訓練。
4. 本計畫如為整合型計畫之子計畫，請就以上各點分別說明與其他子計畫之相關性。

**【預期完成之工作項目】**

1. 了解不同濃度及各種不同性質的 Tannin 對 HMG-CoA reductase 的抑制效果
2. 比較 Tannin 與 Pravastatin 在 Vero 細胞培養下抑制 HMG-CoA reductase 的程度差異

**【具體成果】**

本研究若證實 Tannin 對 HMG-CoA reductase 抑制的效果，將提供中藥在降血脂作用上的科學根據，並可進一步探討臨床上使用中藥來達到降血脂的可能性。以上結果可提供發表於國外期刊，為提升我國現有的崇高學術地位再盡一份心力。

**【參與人員可能獲益之訓導】**

1. 細胞培養之技術
2. HMG-CoA reductase 抑制作用的評估
3. 藥物治療之評估方法
4. 實驗室基本操作及資料分析之訓練

# 行政院國家科學委員會

## 個人資料表

(89年10月修訂)

以下各項資料均將納入國科會「研究人員資料庫」內，以供業務使用。必要時，亦得提供政府機關及學術團體作為學術研究或掄才之用。為尊重個人意願，請圈選（同意、不同意）對外提供您個人資料。（如以往已經表示過意見者，可不必再勾選）。

### 一、基本資料

簽 名：\_\_\_\_\_

填表日期：2000/1/12

身分證號碼	F	1	2	4	3	3	0	9	5	8
中文姓名	陳保羅			英文姓名	CHAN PAUL					
					(Last Name)		(First Name)		(Middle Name)	
國籍	中華民國			性別	男 <input type="checkbox"/> 女 <input type="checkbox"/>	出生日期	1958年7月14日			
聯絡/住宅地址	台北市文山區興隆路三段111號(117)									
聯絡電話	(公)(02)29307930 ext 2817 2816									
傳真號碼	(02)29334920				E-MALL	ChanPaul@wanfang.gov.tw				

### 二、主要學歷

請填學士級以上之學歷或其他最高學歷均可，若仍在學者，請在學位欄填「肄業」。

畢/肄業學校	國別	主修學門系所	學位	起訖年月
台北醫學院	本國	醫學系	學士	1978/ 9 至 1985/ 6
國立陽明大學	本國	臨床醫學研究所	博士	1992/ 9 至 1996/ 6
				19__/ __ 至 19__/ __
				19__/ __ 至 19__/ __

### 三、現職及與專長相關之經歷

指與研究相關之專任職務，請依任職之時間先後順序由最近者往前追溯。

服務機關	服務部門/系所	職稱	起訖年月
現職：台北萬芳醫院	心臟內科	主任	1997/ 3
台北萬芳醫院	內科部	主任	1999/ 9
台北醫學院	醫學系	副教授	1997/ 10
經歷：			
長庚醫院	內科部	住院醫師	1985/ 7 至 1988/ 6
長庚醫院	心臟內科	研究員	1988/ 7 至 1990/ 6
台北市立忠孝醫院	心臟內科	主治醫師	1990/ 7 至 1996/ 8
台北市立忠孝醫院	臨床藥理中心	主任	1996/ 8 至 1997/ 2

### 四、專長

請自行填寫與研究方向有關之專長學門。

1. 內科學	2. 心臟內科	3. 基礎醫學	4.
--------	---------	---------	----

表 C301

## 五、研究成果目錄：(一)

- 1.請詳列個人最近五年內發表之學術著作。
- 2.請將所有學術性著作分成四大類：(A)期刊論文(B)研討會論文(C)專書及專書論文(D)技術報告及其他等。
- 3.各類著作請按發表時間先後順序填寫。每篇文章請依作者姓名(按原出版之次序)出版年、月份、題目、期刊名稱、起訖頁數之順序填寫。若期刊屬於SCI、或EI等時，請註明。

### **A. Peer-reviewed Journals (期刊論文)**

#### **a. Peer-reviewed International Journals (國際論文)**

1. **Paul Chan**, Chiang-Shan Niu, Juei-Tang Cheng, Chiung-Wen Tsao, Shen-Kou Tsai, Chuang-Ye Hong. Trilinolein preserves the ultrastructure of mitochondria in isolated rat heart subjected to global ischemia through antioxidant activity as measurement by chemiluminescence. *Pharmacology* 1996;52:216-225. (SCI)
2. **Paul Chan**, Brian Tomlinson, Ching-Bing Lee, Ying-Shiung Lee. Effectiveness and safety of low dose pravastatin and squalene, alone or in combination for treatment of elderly patients with hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Pharmacology* 1996;36:422-427. (SCI)
3. **Paul Chan**, Brian Tomlinson, Wen-Harn Pan, Ying-Shiung Lee. Beneficial effects of Pravastatin on fasting hyperinsulinemia in elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects. *Hypertension* 1996;28:647-651. (SCI)
4. Mau Hwa Lee, \***Paul Chan**. Diagnostic imaging of salmonella-related mycotic aneurysm of aorta by CT. *Clinical Imaging* 1996; 20: 26-30. (\* Corresponding Author) (SCI)
5. **Paul Chan**, Chih-Yung Yeh, Wen-Harn Pan. Influence of contraceptive pill use, premenopause or postmenopausal state on haemostatic parameters in ethnic Chinese women. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 1996;3:9-12.
6. **Paul Chan**, Tz-Shing Lin, Chun-Hsiung Wang, Jiing-Tang Ko, Chung-Wen Tsai. Association between hyperinsulinemia and hypertension in elderly subjects, independently of obesity, hyperglycemia and hypercholesterolemia. *Journal of Cardiovascular Risk* 1996;6:294-298.
7. **Paul Chan**, Wen-Harn Pan. Thrombophilia in patients with hypercholesterolemia. *Metabolism* 1996;45:966-969. (SCI)
8. **Paul Chan**, Juei-Tang Cheng, Chiung-Wen Tsao, Chiang-Shan Niu, Chuang-Ye Hong. The in vitro antioxidant activity of lipid related natural substances as measured by enhanced chemiluminescence. *Life Sciences* 1996;59:2067-2073. (SCI)
9. **Paul Chan**, Tsuei-Yuan Huang, Shyh-Ming Shieh, Tz-Shing Lin, Chung-Wen Tsai. Thrombophilia in patients with hypertriglyceridemia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 1997;4:425-429.
10. **Paul Chan**, Brian Tomlinson, Ching-Bing Lee, Ying-Shiung Lee. Additive effects of diltiazem and lisinopril in the treatment of elderly patients with mild to moderate hypertension. *American Journal of Hypertension* 1997;10:743-749. (SCI)
11. **Paul Chan**, Brian Tomlison, Tz-Shing Lin, Ying-Shiung Lee. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with a previous angiotensin converting enzyme inhibitor-associated cough. *Journal of Clinical Pharmacology* 1997;37:253-257. (SCI)
12. **Paul Chan**, Tsuei-Yuen Huang, Brian Tomlinson, Ying-Shiung Lee. Short-term safety and efficacy of low dose simvastatin in elderly patients with hypertensive hypercholesterolemia and fasting hyperinsulinaemia. *Journal of Clinical Pharmacology* 1997;37:496-501. (SCI)

13. **Paul Chan** , Chuang-Ye Hong, Juei-Tang Cheng. Myocardial protective effect of medicinal plant antioxidant trilinolein isolated from panax pseudoginseng. Life Sciences 1997;61:1999-2006. (SCI)
14. **Paul Chan**, Chiang-Shan Niu, Brian Tomlinson, Chi-Tzong Hong, Jane-Pyng Chen, Chuang-Ye Hong, Shen-Kou Tsai and Juei-Tang Cheng. Effect of trilinolein on superoxide dismutase activity and left ventricular pressure in isolated rat hearts subjected to hypoxia and normoxic perfusion. Pharmacology 1997;55:252-258. (SCI)
15. Nen-Chung Chang, Zhi-Yang Lai, **Paul Chan**, Tze-Che Wang. Left ventricular filling profiles in young white-coat hypertensive patients without hypertrophy. Hypertension 1997;30 [Part 2]:746-752. (SCI)
16. **Paul Chan**, De-Yi Xu, Ju-Chi Liu, Yi-Jen Chen, Brian Tomlinson, Wen-Pin Huang, Juei-Tang Cheng. The effect of stevioside on blood pressure and plasma catecholamines in spontaneously hypertensive rats. Life Sciences 1998;63:1679-1684. (SCI)
17. **Paul Chan**, Tsuei-Yuen Huang, Yi-Jen Chen, Wen-Pin Huang, Yu-Chi Liu. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of vitamin B complex in the treatment of nocturnal leg cramps in elderly hypertensive subjects. Journal of Clinical Pharmacology 1998; 38:1151-1154. (SCI)
18. **Paul Chan**, Ju-Chi Liu, Yat-Ching Tong, Yi-Jen Chen , Chia-Chen Wang, Brian Tomlinson and Juei-Tang Cheng. Effects of losartan on the sexual behavior of male rats. Pharmacology 1999;58:132-139. (SCI)
19. **Paul Chan**, Wen-Ta Chiu, Tsuei-Yuan Huang, Pao-Chen Hu, Jane-Pyng Chen, Ju-Chi Liu, Brian Tomlinson, Juei-Tang Cheng. The negative effect of tetrahydropalmatine on left ventricular pressure in isolated rat heart is through calcium influx inhibition. Planta Medica 1999; 65:340-342 (SCI)
20. Wen-Ta Chiu, **Paul Chan**, Jyh-Ren Liou, Juei-Tang Cheng. The effect of trilinolein on superoxide dismutase activity and m-RNA in cultured rat brain astrocyte type-I. Neuroscience Letter 1999; 269; 17-20. (SCI)
21. Ju-Chi Liu, **Paul Chan\***, Yi-Jen Chen, Brian Tomlinson, Sheu-Fang Hong, Juei-Tang Cheng. The antihypertensive effect of the berberine derivative 6-Protoberberine in spontaneously hypertensive rats. Pharmacology 1999; 59; 283-289. (\* Corresponding Author) (SCI)
22. Wen-Pin Huang, **Paul Chan\***, Yi-Jen Chen, Shue-Sen Liao, Wan-Tai Chin, Juei-Tang Cheng. Changes of Superoxide Dismutase in Cultured Rat Aortic Smooth Muscle Cells (A7r5) by an Incubation of Vitamin E. Pharmacology 1999; 59; (275-282) (\* Corresponding Author) (SCI)
23. **Paul Chan**, Shue-Sen Liao, Chao-Tien Hsu, Ying-Shiung Lee, Brian Tomlinson, Jon-Son Kuo, and Juei-Tang Cheng. Comparison of superoxide dismutase gene expression and activity in the brain of spontaneously hypertensive rats with that in normotensive rat. Chinese Medical Journal ( Beijing) 1999; 112: (1119-1124) (SCI)
24. Yat-Ching Tong, Chia-Jane Wang, Paul CHAN, Juei-Tang Cheng. Effect of N-(Biphenyl)-Methyl)imidazole, a type 1 angiotensin II receptor inhibitor, on the contractile function of the rat corpus cavernosum. Urologia Internationalis, 2000; 64: (149-153) (SCI)
25. Paul Chan, Brian Tomlinson, Yi-Jen Chen, De-Yi Xu, Ju-Chi Liu, Wen-Pin Huang, Ju-Tang Cheng. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and safety of oral stevioside in human hypertension. British Journal of Clinical Pharmacology, 2000;50(3): (215-220) (SCI).
26. Yi-Jen Chen, Yao-Chang Chen, Shih-Ann Chen, **Paul Chan**, Cheng-I Lin. Autonomic agents in the genesis of tachyarrhythmias in dog pulmonary veins. JPN. J. Electrocardiography, 2000;20: 346-349.
27. **Paul Chan**, Jhy-Ming Chow, Jun-Jen Chang, Ming-Hsiung Hsieh, Brian Tomlinson, Juei-Tang Cheng. Effect of trilinolein on superoxide Dismutase activity and mRNA levels in aortic smooth muscle cells. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2000;27:1002-1006 (SCI). (\* Corresponding Author)
28. Jun-Jen Chang, Tso-Hsiao Chen, **\*Paul Chan**, Yi-Jen Chen, Feng-Lin Hsu, Ming-Yu Lo, Jung-Yaw Lin. The in vitro inhibitory effect of tannin derivatives on 3-hydroxy-3-

methylglutaryl-coenzyme a reductase on vero cells. Pharmacology, 2000; (In press) (SCI).  
**(\* Corresponding author).**

29. Juei-Tang Cheng, Ju-Chi Liu, Kar-Lok Wong, Feng-Lin Hsu, Min-Fung Tsai, \***Paul Chan**. Vasodilative Action of Isosteviol to Lower Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats. Japanese Journal of Pharmacology, 2000; (In press) (SCI). **(\* Corresponding Author)**

## **B. Peer-reviewed National Journals (國內論文)**

1. Chih-Jung Yeh, **Paul Chan**, Wen-Harn Pan. Values of blood coagulating factors vary with ambient temperature: the cardiovascular disease risk factor two-township study in Taiwan. Chinese Journal of Physiology 1996;39:111-116.
2. Shih-Tse Tai, **Paul Chan**, Tsu-Ching Yeh, Chung-Jen Wang, Yu-An Ding. Acute heroin intoxication revisited: unique features in Taiwan area. J Med Sci 1996;16:364-372
3. Jiann-Hwa Chen, \***Paul Chan**, Tzen-Wen Chen, et al. Insulin, calcitonin, plasma renin activity, parathyroid hormone and vitamin D<sub>3</sub>: the possible role in the pathogenesis of elderly hypertension. Journal of Nephrology, ROC. 1996;9:225-231. **(\* Corresponding author)**
4. **Paul Chan**, Chung-Wen Tsai, Ching-Bing Lee, Jiing-Tang Ko, Ying-Shiung Lee. The clustering of cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients. Acta Cardiologica Sinica, ROC 1996;12:105-111.
5. Ju-Chi Liu, \***Paul Chan**, Juei-Tang Cheng, Jane-Pyng Chen, Shiang-Tai Lee, Nen Chung Chang, Brian Tomlinson. Effect of trilinolein on superoxide dismutase activity in isolated rat cardiomyocytes subjected to hypoxia and normoxic perfusion. Acta Cardiologica Sinica 1998;14:52-57. **(\* Corresponding author).**
6. neuropeptide Y receptor in the heart of wistar rat. Acta Carolologica Sinica 1999; 15: 64-70.
7. Wen-Harn Pan, Chih-Jung Yeh and \***Paul Chan**. Relationship between Hemostatic Factors and Known Cardiovascular Disease Correlates in Two Suburban Populations in Taiwan. J Formos Med Assoc 1999; 98 : 543-549. (SCI) **(\* Corresponding author).**
8. Jyh-Ming Chow, Ju-Chi Liu, Yi-Jen Chen, Ming-Hsiung Hsieh, \***Paul Chan**. Effect of vitamin E on superoxide dismutase gene expression in cultured rat astrocytes differs from that on pheochromocytoma cells. New Taipei J Med 1999;3: 146-152. **(\* Corresponding author).**
9. **Paul Chan**, Wen-Pin Huang, Ju-Chi, Liu, Yi-Jen Chen, Juei-Tang Cheng. Changes of Superoxide Dismutase Activity and m-RNA In Vivo After Short-term Supplementation of Lipophilic Antioxidant Trilinolein in Rats. Chinese Medical Journal-Taipei,2000;63 (355-360)
10. Ming-Shun Wu, \***Paul Chan**, Gi-Shih Lien, Yeong-Shan Cheng, Shiann Pan. Ticlopidine-Induced severe cholestatic hepatitis. Chin Med J (Taipei), 2000;63:663-666. **(\* Corresponding author).**
11. Yung-Ho Hsu, Ju-Chi Liu, \***Paul Chan**. Down-regulation of manganese superoxide dismutase gene expression by vitamin C in cultured pheochromocytoma cells. New Taipei J Med. 2000;2: 245-250. **(\* Corresponding author).**
12. . Ju-Chi Liu, Jyh-Ming Chow, Min-Feng Tsai, Min-Hsiung Hsieh, Yi-Jen Chen, \***Paul Chan**. Down-regulation of superoxide dismutase gene expression in cultured rat aortic smooth muscle cells(A7r5) after long-term incubation with vitamin C. Acta Cardiol Sin. 2000; 16: (In press). **(\* Corresponding author).**

## **B. Conferences Abstracts**

### **Abstracts (International Conferences) (國際醫學會論文)**

1. **Paul Chan**, Tz-Hsin Lin, Brian Tomlinson. Beneficial effects on fasting hyperinsulinemia by low dose pravastatin in elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects on antihypertensive therapy. 6<sup>th</sup> International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy. Sydney, Australia, Feb 1996. Abstracts A20.

2. **Paul Chan**, Tz-Hsin Lin, Brian Tomlinson. Effectiveness and safety of low dose pravastatin and squalene, alone and in combination for treatment of elderly patients with hypercholesterolemia. 6<sup>th</sup> International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy. Sydney, Australia, Feb 1996. Abstracts A21.
3. **Paul Chan**. The influence of pill-using, premenopause or postmenopause on hemostatic factors in Chinese women Asian-Pacific Congress of Vascular Disease Prevention. Singapore. March, 1996
4. **Paul Chan**. Increased sympathetic nervous system activity in hypertensive patients with type II DM. 16<sup>th</sup> International Society of Hypertension Meeting. Glasgow, UK. June, 1996.
5. **Paul Chan**. Trilinolein preserves the ultrastructure of mitochondria in isolated rat heart subjected to global ischemia through antioxidant activity as measurement by chemiluminescence. 1<sup>st</sup> International Symposium on Advances in Cardiology, Taipei, Taiwan. Nov 1996.
6. **Paul Chan**. Double-blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin converting enzyme inhibitor induced cough. 4<sup>th</sup> International Symposium on ACE Inhibition, Hong Kong, April 1997.
7. **Paul Chan**. Relationship between coagulation factors and hypertension: a match-cased control study. 4<sup>th</sup> International Conference on Preventive Cardiology. Montreal, Canada. June, 1997.
8. **Paul Chan**. Hypertension and coagulation factors. The 4<sup>th</sup> International Conference on Preventive Cardiology. Montreal, Canada, July 1997.
9. **Paul Chan**. Effect of Losartan on the Sexual Behavior of Rats. 1<sup>st</sup> International Symposium on Angiotensin II Antagonism. London, UK. Sept 1997.
10. **Paul Chan**. Myocardial Protective Effect of Trilinolein: an Antioxidant Isolated from the Medicinal Plant Panax Pseudoginseng. The 1<sup>st</sup> Congress of the Asian-Pacific society of Atherosclerosis and Vascular Diseases. Taipei, Taiwan. March 1998.
11. **Paul Chan**. Changes of Muscarinic M<sub>2</sub>-Cholinoceptors During the Development of Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats. 13<sup>th</sup> Scientific Meeting of the American Society of Hypertension. New York, USA. May 1998.
12. **Paul Chan**. The Effect of Stevioside on Systemic Blood Pressure and Catecholamines in Spontaneously Hypertensive Rats. 17<sup>th</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Amsterdam, Netherlands. June 1998.
13. **Paul Chan**, Juei-Tang Cheng. The Negative Effect of Tetrahydropalmatine on Left Ventricular Pressure in Isolated Rat Heart is Through Calcium Influx Inhibition. XIIIth International Congress of Pharmacology. München, Germany. July 1998. Arch Pharmacology 1998;358(Suppl 2):R396.
14. **Paul Chan**. The Antihypertensive Effect of Berberine Derivatives Protoberberine in Spontaneously Hypertensive Rats. The 12<sup>th</sup> International Congress of Cardiovascular Pharmacology. Amsterdam, Netherland. March 1999.
15. **Paul Chan**. A Double-Blind Placebo-Controlled Study of the Effectiveness and Safety of Oral Stevioside in Human Hypertension. 9<sup>th</sup> European Meeting on Hypertension. Milan, Italy. June 1999.
16. **Paul Chan**. Effects of Trilinolein on superoxide dismutase activity and mRNA in cultured aortic smooth muscle cells. 3<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting. The Institute of Cardiovascular Science and Medicine. The University of Hong Kong Faculty of Medicine. Hong Kong. October 1999.
17. **Paul Chan**. Subtype of Neuropeptide Y Receptor in The Heart of Wistar Rat. Cross-Strait Meeting of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China. October 1999.
18. **Paul Chan**. Effect of Trilinolein on Superoxide Dismutase Activity and mRNA in Cultured Aortic Smooth Muscle Cells. The First International Conference on Women, Heart Disease and Stroke. Vancouver, Canada. May 2000.

19. **Paul Chan.** Comparison of Superoxide Dismutase Gene Expression and Activity in the Heart of Spontaneously Hypertensive Rats with That in Normotensive Rats. American Society of Hypertension. New York, USA. May 2000.
20. **Paul Chan.** The in Vitro Inhibitory Effect of Tannin Derivatives on 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase on Vero Cells. International Atherosclerosis Society. Stockholm, Sweden. June 2000.
21. **Paul Chan.** The in Vitro-Inhibitory Effect of Flavonoid Astilbin on 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase on Vero Cells. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Melbourne, Australia. August 2000.
22. **Paul Chan.** Comparison of Superoxide Dismutase Gene Expression and Activity in the Heart of Spontaneously Hypertensive Rats with That in Normotensive Rats. 18<sup>th</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension ISH 2000. Chicago. August 20-24, 2000.
23. **Paul Chan.** Effects of Lipophilic Antioxidant Trilinolein on Superoxide Dismutase Activity and mRNA in Cultured Aortic Smooth Muscle Cells (A7r5). XIth International Vascular Biology Meeting. Geneva, Switzerland. September 2000.

### **C. Review articles (回顧論文)**

1. Brian Tomlinson, **Paul Chan.** Novel methods of treating hypercholesterolemia. Medical Progress 1997, April 5-8.
2. **Paul Chan,** Brian Tomlinson, Shyh-Ming Shieh. Losartan: A new promising class of antihypertensive drugs. Acta Cardiologica Sinica, ROC. 1997;13:59-72.
3. Brian Tomlinson, Calvin CP Pang, **Paul Chan.** Hyperlipidaemia in Chinese populations. Hospital Medicine 1998;59:549-552.
4. Paul Chan, Brian Tomlinson: Antioxidant effect of trilinolein isolated from the traditional Chinese herb Sanchi (*Panax pseudoginseng*). Journal of Clinical Pharmacology 2000; 40; (In press) (SCI).

### **D. Books (書本)**

Cardiovascular diseases in the elderly (Monograph-For lay people). 1996, Culture & Life Publication Co., Ltd. Taipei, Taiwan.



## 六、智慧財產權及應用成果

- 1.請將個人智慧財產權及應用成果分為(1)專利(2)技術移轉(3)著作授權(4)其他等類別,分別填入下列表中。如欄位不足,請自行加印填寫。
- 2.如所列之智慧財產權及應用成果係經由國科會補助之研究計畫所產生,請填入相關之國科會計畫編號。
- 3.填寫順序請依專利期間起始日排列,或技術移轉及著作授權之簽約日期排列。

**專利** 請填入目前仍有效專利。「類別」請填入代碼:(A)發明專利(B)新型專利

類別	專利名稱	國別	專利號碼	發明人	專利權人	專利期間	國科會計畫編號

### 技術移轉

技術名稱	專利名稱	授權單位	接受單位	合約期間	國科會計畫編號

目前績效:(可另紙繕寫)

**著作授權**「類別」分(1)語文著作(2)電腦程式著作(3)視聽著作(4)錄音著作(5)其他,請擇一代碼入。

著作名稱	類別	著作人	著作財產權人	被授權人	國科會計畫編號

目前績效:(可另紙繕寫)

### 其他協助產業技術發展之具體績效


台北醫學大學 萬芳醫院

台北醫學 醫學

陳保羅

副教授

29307930 轉 2817,2816

29334920

抑制 HMG-CoA Reductase 單寧成份之研究

基礎醫學

三

B S

台北醫學大學 萬芳醫院

台北醫學 醫學

陳保羅

副教授

29307930 轉 2817,2816

29334920

抑制 HMG-CoA Reductase 單寧成份之研究

基礎醫學

三

B S